Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

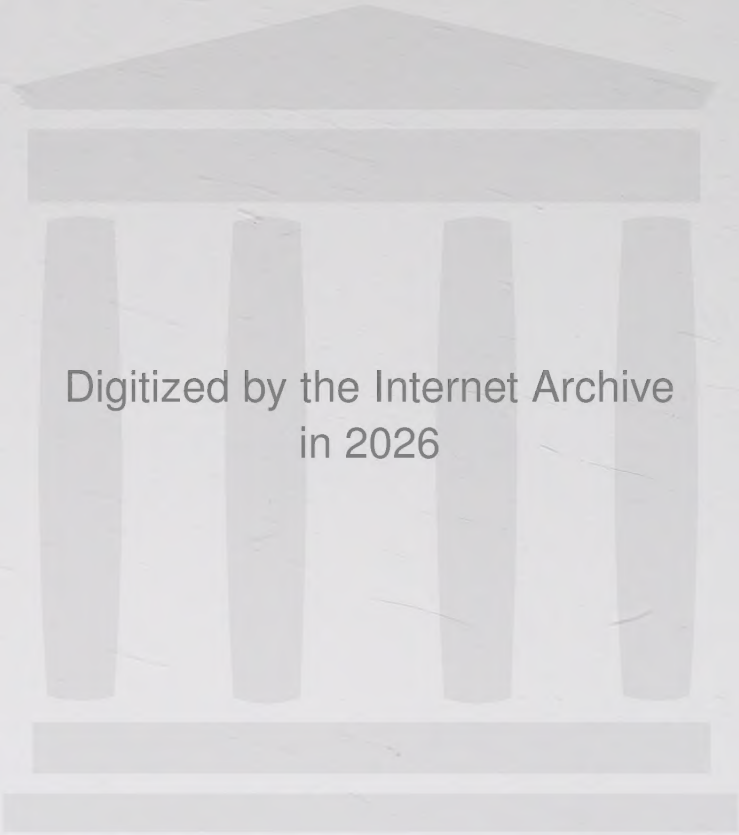
Medikamentöse Schädigung am Nervus alveolaris mandibularis der Ratte durch Dontisolon-Paste, Ledermix-Paste, Endomethasone, Grossman-Zement und N2-Normal

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
MANFRED MOSER
aus Altensteig

1983


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0061

Aus der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Medikamentöse Schädigung am Nervus alveolaris mandibularis der Ratte durch Dontisolon-Paste, Ledermix-Paste, Endomethasone, Grossman-Zement und N2-Normal

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
MANFRED MOSER
aus Altensteig

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Professor Dr.Dr. R. Schmelzle
2. Berichterstatter:	Professor Dr. U. Schmidt

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2.	MATERIAL UND METHODE	2
2.1	Verwendete Wurzelkanalfüllmaterialien	2
2.1.1	Wurzelkanalfüllpasten	2
2.1.1.1	Dontisolon-Paste	2
2.1.1.2	Ledermix-Paste	2
2.1.2	Wurzelkanalfüllzemente auf Zinkoxid-Eugenol-Basis	2
2.1.2.1	Endomethasone	2
2.1.2.2	Grossman-Zement	3
2.1.2.3	N2-Normal	3
2.2	Versuchstiere	4
2.3	Anzahl der Versuche und Versuchsdauer	4
2.4	Operation	4
2.4.1	Arbeitsplatz und Instrumentarium	4
2.4.2	Narkose	4
2.4.3	Op-Vorbereitung	5
2.4.4	Operationsbeschreibung und Materialapplikation	6
2.4.5	Postoperativer Verlauf	8
2.5	Abtöten der Tiere und Gewinnung der Nervenpräparate	9
2.5.1	Intravitale Fixierung	9
2.5.2	Präparation des Unterkiefers	11
2.5.3	Freilegen des Nervs im Kieferknochen	11
2.5.4	Histologische Aufarbeitung	13
2.5.4.1	Einbettung in Araldit	13
2.5.4.2	Trimmen des Araldit blockes	13
2.5.4.3	Herstellung der Semidünnschnitte	13
2.5.4.4	Färbung der Präparate	14
2.6	Auswertung	14

		Seite
3.	ERGEBNISSE	14
3.1	Allgemeine Vorbemerkungen	14
3.2	Einteilung der Schädigungsgrade	16
3.3	Histologische Befunde	17
3.3.1	Gesamtübersicht (Schaubilder)	17
3.3.2	Einzelergebnisse	19
3.3.2.1	Dontisolon-Paste	19
3.3.2.2	Ledermix-Paste	22
3.3.2.3	Endomethasone	25
3.3.2.4	Grossman-Zement	32
3.3.2.5	N2-Normal	35
4.	DISKUSSION	41
4.1	Diskussion der Methode	41
4.1.1	Vorbemerkungen	41
4.1.2	Versuchstier	41
4.1.3	Op-Technik	42
4.1.4	Versuchsdauer	42
4.1.5	Präparatentnahme	43
4.2	Diskussion der Ergebnisse	44
4.2.1	Vorbemerkungen	44
4.2.2	Wirkstoffgruppen	44
4.2.3	Diskussion der Einzelergebnisse	47
4.2.3.1	Dontisolon-Paste	47
4.2.3.2	Ledermix-Paste	47
4.2.3.3	Endomethasone	48
4.2.3.4	Grossman-Zement	50
4.2.3.5	N2-Normal	50
4.2.4	Fehlerquellen	52
4.2.5	Synopsis - Therapeutisches Vorgehen	53
5.	ZUSAMMENFASSUNG	55
6.	LITERATURVERZEICHNIS	56

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die in der Zahnheilkunde verwendeten Wurzelkanalfüllmaterialien müssen nicht nur physikalischen und chemischen Anforderungen genügen, sondern auch gewebsverträglich sein. Nachdem sich verschiedene Arbeiten (1, 5, 13, 20, 21, 23, 25, 28, 29, 33, 36, 38, 40, 41) in den letzten Jahren mit der Toxizität gebräuchlicher Materialien auf Zellkulturen, Binde- und Knochengewebe beschäftigt haben, stellte sich nun, weil von klinischer Bedeutung, die Frage nach der Neurotoxizität der verwendeten Substanzen.

In der Literatur sind in der Vergangenheit Fälle von Nervenirritationen beschrieben, bei denen nach Anwendung von Wurzelkanalfüllmaterialien teilweise oder vollständige Funktionsausfälle auftraten (4, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 26, 30, 31, 33, 37).

Es erhebt sich die Frage, wie es zu den beschriebenen Nervenschädigungen kam. In Frage kommen mechanische Schädigungen durch das Aufbereitungsinstrument oder das eingebrachte Material (Druckschädigung), eine Kompression des Nerven durch ein reizbedingtes Ödem oder die direkte toxische Wirkung der verwendeten Substanz. Auch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren ist denkbar.

Zur Klärung führten wir eine tierexperimentelle Studie über die Verträglichkeit von Wurzelkanalfüllmaterialien am Nervus alveolaris mandibularis der Ratte durch.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1 Verwendete Wurzelkanalfüllmaterialien

Es wurden folgende 5 Präparate untersucht:

2.1.1 Wurzelkanalfüllpasten (temporäre Einlage)

2.1.1.1 Dontisolon-Paste (Hoechst)
in fettfreier Grundlage:

3,75% Trypsin-Chymotrypsin
0,50% Prednisolon (als Acetat)
0,35% Neomycin-HCl (als Base)
0,30% N-N' -Bis- [-4-amino-2-methyl-chinolyl-(6)]
-harnstoff-dihydrochlorid

2.1.1.2 Ledermix-Paste (Lederle)

Wirkstoffe: 3,21% Demethylchlortetracyclin
(Ledermycin, Breitspektrumantibiotikum)
1,00% Triamcinolon-acetonid
(Cortison-Derivat)

2.1.2 Wurzelkanalfüllzemente auf Zinkoxid-Eugenol-Basis (definitive Einlage)

2.1.2.1 Endomethasone (Septodont)

Flüssigkeits=Eugenol
Pulver: 71,7 % Zinkoxid
25 % 3,3 -Dijod-2,2-Dimethyl-5,5 -diisopropyldiphenochinon-(4,4)
2,20% Paraformaldehyd
1,0 % Hydrocortisonacetat
0,01% Dexamethason

2.1.2.2 Grossman-Zement (Procosol)

Flüssigkeit=Eugenol

Pulver:	42	% Zinkoxid
	27	% Stabilitharz
	15	% Wismuthsubcarbonat
	15	% Bariumsulfat
	1	% Natriumcarbonat

2.1.2.3 N2-Normal (AGSA)

Flüssigkeit=Eugenol

Pulver:	69	% Zinkoxid
	12	% Bleitetraoxid
	6,5	% Paraformaldehyd
	5	% Wismuthsubcarbonat
	2	% Wismuthsubnitrat
	2	% Titandioxid
	2	% Bariumsulfat
	1,20	% Hydrocortison
	0,21	% Prednisolon
	0,09	% Phenylquecksilberborat

2.2 Versuchstiere

Es wurden weibliche Ratten der Rasse Sprague-Dawley in der Gewichtsklasse 180 bis 200 g verwendet, die in Einzelkäfigen gehalten und mit spezieller Rattentrockennahrung gefüttert wurden.

2.3 Anzahl der Versuche und Versuchsdauer

Die genannten Wurzelkanalfüllmaterialien wurden jeweils sieben Tieren appliziert. Die Liegedauer betrug 3 Stunden, 3 Tage, 7 Tage, 14 Tage und 61 Tage. Für die Liegezeit von 14 Tagen und 61 Tagen wurden jeweils zwei Tiere operiert.

2.4 Operation

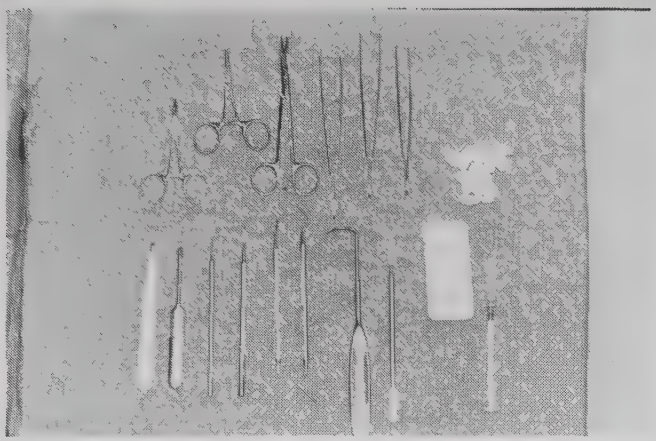
2.4.1 Arbeitsplatz und Instrumentarium

Es stand ein mikrochirurgischer Arbeitsplatz zur Verfügung. Dazu gehörte ein Op-Mikroskop vom Typ Op-Mi 1 der Firma Zeiss. Das Tier-Op-Besteck wurde aus Teilen des zahnärztlichen Instrumentariums zusammengestellt (Abb. 1). Als Nahtmaterial diente Vicryl 5-0 mit atraumatischer scharfer Nadel, sowohl für die Muskel-, als auch für die Hautnaht.

2.4.2 Narkose

Verwendet wurde ein Gemisch aus Nembutal (Pentobarbital) und isotoner Kochsalzlösung im Verhältnis 1:1, wovon 0,2 ml pro 100 g Körpergewicht intraperitoneal injiziert wurden (36).

Abb. 1



Verwendetes Op-Besteck

2.4.3 Op-Vorbereitung

Die Operation erfolgte unter Einhaltung aseptischer Kautelen auf dem mit sterilen Tüchern abgedeckten Op-Tisch. Das Tier, dessen rechte Kopfseite rasiert war, wurde auf der linken Seite gelagert und fixiert.

Zur Abdeckung diente sterile Papierfolie, so daß nur der Kopf frei lag. Das Op-Gebiet selbst wurde mit Betaisodona-Lösung desinfiziert. Aufgrund der starken Op-Ausleuchtung war das Auge mit einem Tupfer abgedeckt, um Schäden an der Cornea zu vermeiden.

2.4.4 Operationsbeschreibung und Materialapplikation

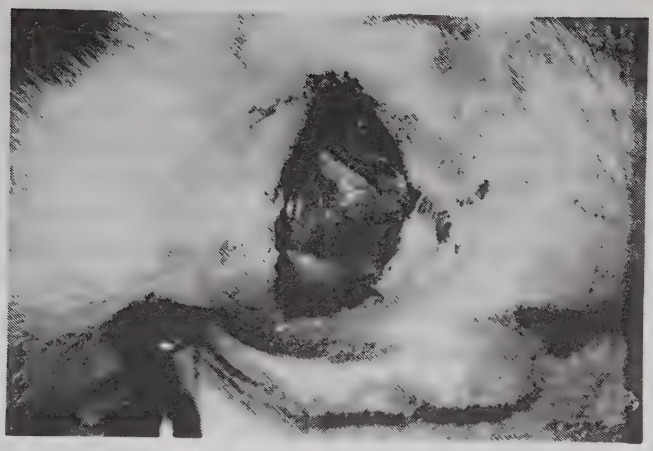
Zunächst wurde ein vertikaler Hautschnitt über dem M. masseter angelegt. Er reichte von der Mitte zwischen Ohr und Auge bis an den Rand der Mandibula, genau zwischen Angulus mandibulae und den Nagezähnen, in der Tiefe bis auf die Faszie de M. masseter. Dort verlaufen zwei Äste des Nervus facialis parallel zur Mandibulakante (Abb. 2).
Zwischen diesen beiden durchtrennten wir den M. masseter auf einer Länge von ca. 1 cm horizontal in Faserrichtung bis auf den Knochen. Mit einem kleinen Rasparatorium wurde der Muskel samt Periost vorsichtig nach beiden Seiten abgehoben und der Knochen freigelegt.

Nach sorgfältiger Blutstillung und Einsetzen eines stumpfen Wundhakens nach Langenbeck wurde ein Höcker am Unterkieferknochen sichtbar, durch den die Keimanlage des Nagezahns rötlich durchschimmerte. Oberhalb dieses Höckers konnte man den Nervus alveolaris mandibularis als weißliches, im Knochen verlaufendes Band erkennen. Die günstigste Stelle zur Eröffnung des Mandibularkanals war jedoch 2 mm distal davon, da der Nerv nur von einer sehr dünnen Knochenlamelle bedeckt war.

Unter mikroskopischer Kontrolle wurde der Knochen über dem Nerv auf einer Länge von 1-2 mm mit einem speziell zugeschärften Scaler (Zahnsteinentfernungsinstrument) vorsichtig verdünnt, bis nur noch eine seidenpapierdünne Knochenschicht stehenblieb. Diese wurde am Rand des Kanals in Kanalrichtung eingeritzt und mit einem zahnärztlichen Spatel abgehoben, ohne daß der direkt darunter verlaufende Nerv tangiert oder gar beschädigt wurde.

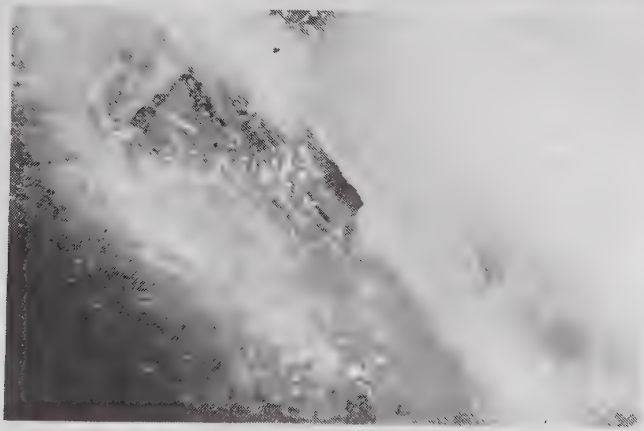
Man hatte auf diese Weise ein ca. 1x2 mm großes Fenster im Mandibularkanal erhalten, unter dem der Nerv frei lag (Abb. 3).

Abb. 2



Darstellung der beiden Facialisäste

Abb. 3



Anlegen eines Knochenfensters über dem Nervus alveolaris mandibularis

Nach sorgfältiger Trockenlegung des Op-Gebietes wurde eine stecknadelkopfgroße Menge des Materials mit dem zahnärztlichen Spatel auf den freiliegenden Nervabschnitt appliziert und damit das Knochenfenster verschlossen. Nach Antrocknung des Materials wurden die Muskelränder sorgfältig über dem Knochen mit 2-3 Muskelnähten adaptiert, die Haut mit ca. 5 Einzelknopfnähten verschlossen und mit einem Nobecutan-Sprühverband abgedichtet. Die Tiere wurden mit Pikrinsäurepunkten gekennzeichnet und mit dem Namen des Materials am Schwanz markiert.

2.4.5 Postoperativer Verlauf

Die Tiere wurden so lange überwacht, bis die Narkosewirkung abgeklungen war. Die postoperative Schwellung der operierten Gesichtshälfte bildete sich nach 2-3 Tagen zurück. Nach 7 Tagen war die Hautwunde verheilt. Bereits nach 4 Wochen waren keine Folgen des Eingriffs mehr zu sehen. Eine Wundinfektion wurde nie beobachtet. Stets erfolgte eine Primärheilung.

2.5 Abtöten der Tiere und Gewinnung der Nervenpräparate

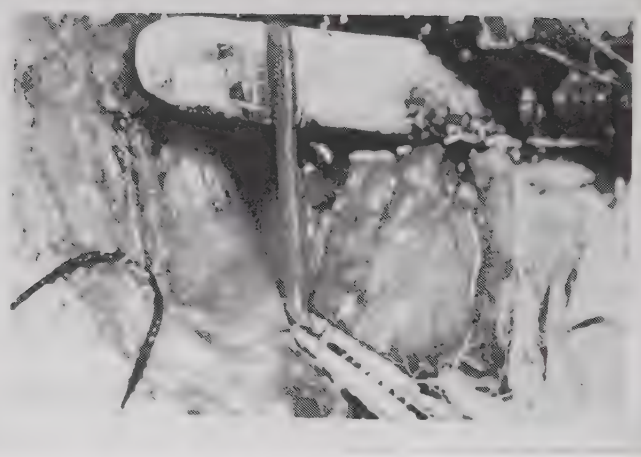
2.5.1 Intravitale Fixierung

Nach der jeweiligen Liegezeit wurden die Tiere in Narkose durch Infusion von 4%-igem Paraformaldehyd getötet. Das Paraformaldehyd wurde über die Arteria carotis communis rechts infundiert, was zunächst zur intravitalen Fixierung des Nerven führte. Bei den auf dem Rücken gelagerten narkotisierten Ratten wurde nun die Haut des Halses längs vom Angulus mandibulae, rechts bis zur oberen Thoraxapertur paramedian durchtrennt.

Nach Aufsuchen der Vena jugularis externa wurde diese mit einem Haltefaden umschlungen. Dann wurde die Halsmuskulatur stumpf medial des M. sternocleidomastoideus durchpräpariert, bis die Trachea, die neben der Arteria carotis communis verläuft, dargestellt werden konnte. Sie hat einen Durchmesser von ca. 0,5 - 0,8 mm und imponiert rötlich schimmernd.

Die Arterie wurde durch stumpfe Präparation mit einer kleinen gebogenen Klemme von dem sie begleitenden Nervus vagus getrennt. Sie wurde dann mit einem Raspatorium angehoben und weit caudal mit einer kleinen Péan'schen Klemme abgeklemmt (Abb. 4). Cranial wurde sie angeschlungen. Unter dem Operationsmikroskop erfolgte zwischen Klemme und Faden die Eröffnung der Arterie mit einer geraden spitzen Schere. Durch diese Öffnung wurde ein zugespitzter Kindervenenkatheter eingeführt (Abb. 5).

Abb. 4



Intravitale Fixierung: Abklemmen der Arteria carotis communis

Abb. 5

Anlegen des Katheters

Der Katheter wurde durch Umschlingung der Arteria carotis communis mit einem Faden fixiert. Nach Durchtrennung der Vena jugularis externa wurden ca. 20 ml 4%-iges gepuffertes Paraformaldehyd langsam injiziert. Mit dem Exitus der Tiere trat eine Kieferklemme auf. Aus der Vena jugularis floß klares Paraformaldehyd. Haut- und Mundschleimhaut wurden blaß. Anschließend wurden die Tiere dekapitiert.

2.5.2 Präparation des Unterkiefers

Nach Entfernung der Haut über dem M. masseter wurde zunächst der Austrittspunkt des Nervus alveolaris mandibularis am Foramen mentale aufgesucht und der Nerv dort scharf durchtrennt. Auch am Foramen mandibulare erfolgte nach Präparationen die Durchtrennung wieder scharf.

Die rechte Unterkieferhälfte wurde von Muskulatur und Weichteilen befreit und nach Durchtrennung der vorderen Syndesmose und der Gelenkbänder entnommen. In mit 4%-igem Paraformaldehyd gefüllten Zentrifugengläsern erfolgte dann die weitere Fixierung und Lagerung (Abb. 6).

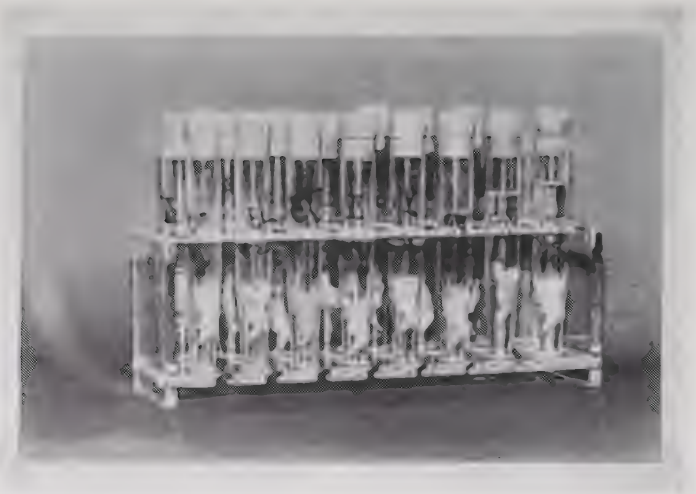
2.5.3 Freilegen des Nervs im Kieferknochen

Unter Stereoauflichtlupe wurde die Operationsstelle am Knochen aufgesucht und dort der Kanal des Nervs auf einer Länge von 0,5-1 cm eröffnet (Abb. 7).

Der gut sichtbare Nerv wurde am proximalen und distalen Ende des eröffneten Kanals scharf mit der Mikroschere durchtrennt.

Auf diese Weise hatte man drei ca. 5 mm lange Teile des Nervs erhalten. Das proximale Ende wurde aus dem Foramen mandibulare, das distale aus dem Foramen mentale gezogen. Der mediale Anteil (Applikationsstelle) wurde vorsichtig mit der Mikropinzette aus dem Kanal herausgehoben. Alle drei kamen in gesonderte Gläschen mit Cacodylatpuffer zur weiteren Bearbeitung.

Abb. 6



Aufbewahrung der Unterkieferhälften in Zentrifugengläsern

Abb. 7

Darstellung der Operationsstelle

2.5.4 Histologische Aufarbeitung

2.5.4.1 Einbettung in Araldit

Nach folgendem Rezept wurden die Nerven in Araldit, einem Kunststoff der Firma Ciba eingebettet:

- Waschpuffer (0,1 M Cacodylatpuffer, pH 7,4 mit 0,2 M Saccarose)
- 1% OsO_4 (aus 2% OsO_4 -Stammlösung und 0,1 M Cacodylatpuffer ohne Saccharose im Verhältnis 1:1)
- Waschpuffer (s.o.)
- 50% Alkohol
- 70% Alkohol
- 96% Alkohol
- 100% Alkohol
- 100% Alkohol
- Propylenoxid
- Propylenoxid
- Propylenoxid + Araldit 1:1
- Araldit (reine Mischung)
- Araldit (in Formen zu gießen)

Die Nerven wurden in jeder Lösung 30 min belassen. Am Ende wurde der Kunststoff im Brutschrank bei 60°C auspolymerisiert.

2.5.4.2 Trimmen des Araldit blockes

Von jedem Nerv waren drei schneidbare Araldit blöcke vorhanden. Die Blöcke wurden jeweils bis zur Mitte des darin eingebetteten Nervenstückes heruntergetrimmt. Man verwendete das Trimmgerät TM 60 der Firma Reichert, Austria.

2.5.4.3 Herstellung der Semidünnschnitte

Nach dem Trimmen wurden die Blöcke mit dem Ultramicrotom MT 2 der Firma Porter-Blum semidünn geschnitten.

2.5.4.4 Färbung der Präparate

Die Schnitte wurden anschließend mit Toluidinblau durch Auftropfen gefärbt. Von jedem Block wurden zwei Objektträger mit jeweils 15 Schnitten angefertigt.

2.6 Auswertung

Die histologische Auswertung der Präparate erfolgte mit dem Zeiss Mikroskop 470600 bei 25-, 100- und 400-facher Vergrößerung.

3. ERGEBNISSE

3.1 Allgemeine Vorbemerkungen

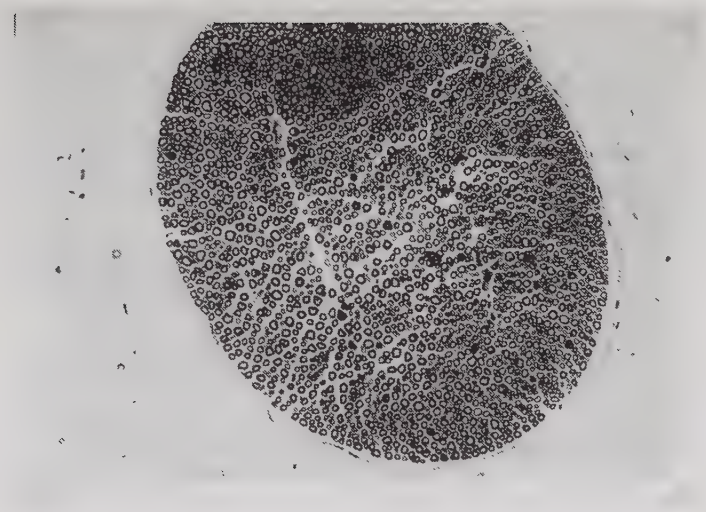
Die histologische Auswertung erfolgte bei allen operierten Tieren. Sofern die Präparate von verschiedenen Schnittebenen keinen auffälligen Befund aufwiesen, werden sie nicht erwähnt. Nur für die Fälle, in denen die histologischen Veränderungen bei den parallel operierten Tieren voneinander abwichen, wurde eine getrennte Diagnose gestellt.Ansonsten waren die Befunde bei beiden operierten Tieren identisch.

Zu jeder Liegezeit wurde darüber hinaus ein Leerversuch durchgeführt, bei dem die Tiere zwar operiert, der Nerv freigelegt, aber kein Material aufgebracht wurde. Die Auswertung dieser Präparate ergab keine histologisch faßbaren Veränderungen (Abb. 8, 9).

Folgende Strukturen des Nervs wurden bei der Auswertung der histologischen Präparate berücksichtigt:

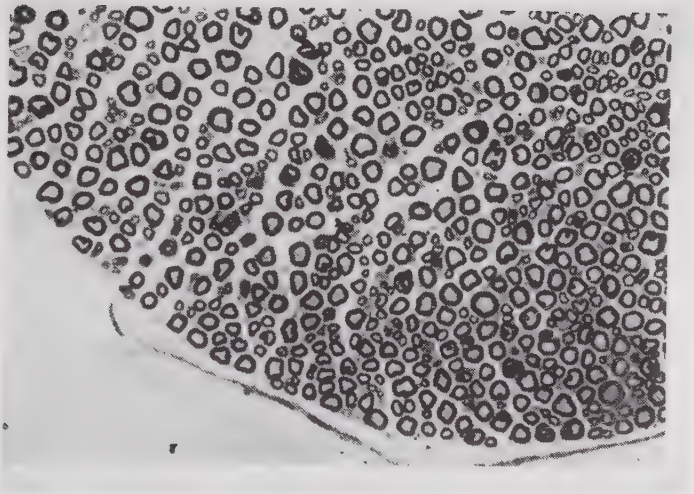
- Form und Verhalten der markhaltigen Nervenfasern,
- Myelinscheiden,
- Auftreten von Zellen: Hierbei handelte es sich vor allem um Schwann'sche Zellen, Myelophagen und Riesenzellen,
- Verhalten des Peri- und Endoneuriums.

Abb. 8



Leerversuch: 61 Tage Liegezeit 64-fach

Abb. 9



Leerversuch: 61 Tage Liegezeit 160-fach

3.2 Einteilung der Schädigungsgrade

Da die Veränderungen in einigen histologischen Präparaten weder der einen noch der anderen Schädigungsstufe zugeordnet werden konnten, wurden diese Befunde mit einer Zwischenstufe, z.B. 0/X bewertet.

Bei der Auswertung wurde folgender Bewertungsmaßstab zugrundegelegt:

0 Mikroskopisch keine pathologische Veränderung
Intakte Axone und Myelinscheiden, keine pathologischen Zellen.

X Milde Gewebsreaktion, unregelmäßige Faserverteilung
Vereinzeltes Auftreten von veränderten Nervenfasern, in geringem Umfang Aufsplitterungen, Verklumpungen und Invaginationen von Myelinscheiden, verbreiterte Axone, Auftreten von unterschiedlicher Faserdicke, Verbreiterung des Endoneuriums, auffällige Schwann'sche Zellen.

XX Herdförmige Schädigung
Ca. 20% der Schnittfläche und mehr weisen geschädigte Nervenfasern auf, Myelinscheiden zum Teil massiv verändert (beginnende Auflösung), verminderte Anfärbbarkeit, teilweiser Axonuntergang, Vermehrung der Schwann'schen Zellen, Auftreten von Myelophagen und vereinzelten Riesenzellen, bindegewebige Verbreiterung des Perineuriums.

XXX Massive Schädigung
Ca. 50% der Schnittfläche und mehr weisen geschädigte Nervenfasern auf, Faszikel diffus von Schädigung betroffen, reichlich Axonuntergänge, Myelinscheiden nicht mehr anfärbbar, Zellreichtum, viele Myelophagen mit inkorporierten Myelinscheiden und Mastzellen, Perineurium verbreitert mit entzündlichen Reaktionen.

3.3 Histologische Befunde

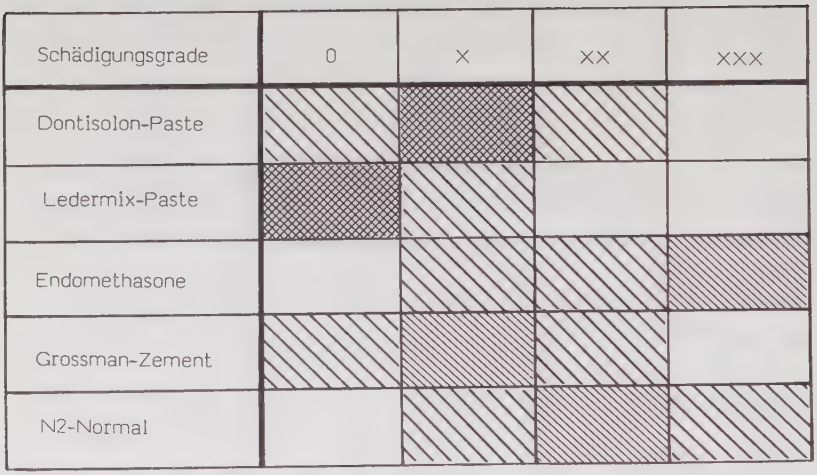
3.3.1 Gesamtübersicht

Schaubild Nr. 1

Liegezeit	3 Std.	3 Tage	7 Tage	14 Tage	61 Tage
Dontisolon-Paste	0/X	X	X	X/XX	0/X
Ledermix-Paste	0/X	0/X	0/X	0	0
Endomethasone	XX	XXX	XX/XXX	XXX	X
Grossman-Zement	0/X	X/XX	X/XX	X/XX	0/X
N2-Normal	X	X/XX	XXX	XX/XXX	XX

Darstellung der Medikamente bezüglich ihres Toxizitätsverhaltens abhängig von der Liegezeit

Schaubild Nr. 2



Häufigkeitsverteilung der Schädigungsgrade unabhängig von der Liegezeit

Erklärung zur Schraffierung: weit : < 33%
eng : 33% - 50%
gekreuzt : > 50% - 100%

3.3.2 Einzelergebnisse

3.3.2.1 Dontisolon-Paste

Liegezeit:	3 Stunden
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Auf dem Präparat ist ein Faszikelquerschnitt zu erkennen. Die Nervenfasern sind unregelmäßig angefärbt, die Myelinscheiden zum Teil verdickt, das Endoneurium ist herdartig ödematös verbreitert.
Bewertung:	0/X

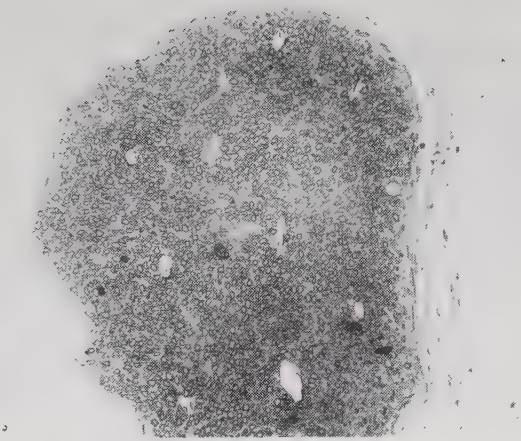
Liegezeit:	3 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Das Präparat zeigt zwei etwa gleich große Faszikel. Das schmale Perineurium des einen Faszikels ist am unteren Rand abgelöst. Bei beiden Faserbündeln sind die einzelnen Fasern unregelmäßig gestaltet und weisen verdickte und aufgesplitterte Myelinscheiden auf. Vermehrt treten Schwann'sche Zellen auf neben vereinzelten Myelophagen und dilatierten endoneuralen Gefäßen.
Bewertung:	X

Liegezeit:	7 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Das Bild ähnelt dem vorigen, ist jedoch weniger stark ausgeprägt.
Bewertung:	X

Liegezeit:	14 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Das vorliegende Präparat ist von einer Schädigung im Randgebiet betroffen (Abb. 10). In einem schmalen Randsaum, der sich auf der rechten Seite des Gesamtquerschnittes befindet, sind die Faserstrukturen nur noch undeutlich zu differenzieren, die Axone sind dort zum großen Teil demyelinisiert. Vermehrt treten Schwann'sche Zellen auf neben Fibroblasten und Mastzellen. Das Perineurium auf dieser Seite ist auffallend verbreitert und zellreich (Abb. 11).
Bewertung:	X/XX

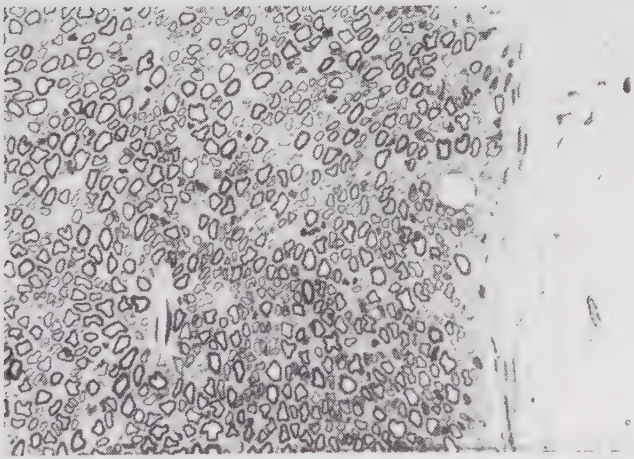
Liegezeit:	61 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Zwei zusammenhängende Faserbündel lassen weitgehend unauffällige Myelinscheiden erkennen. Vereinzelt treten dilatierte Gefäße auf mit entmyelinisierten Fasern in der Umgebung.
Bewertung:	0/X

Abb. 10



Dontisolon: 14 Tage Liegezeit 64-fach

Abb. 11



Dontisolon: 14 Tage Liegezeit 160-fach

3.3.2.2 Ledermix-Paste

Liegezeit:	3 Stunden
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Das Präparat zeigt einen großen und zwei kleine Nervenquerschnitte. Kleinere Materialreste sind am Rand sichtbar. Der in Abb. 12 dargestellte große Faszikel zeigt einen zum Teil weiten subperineuralen Raum. Die Axone zeigen normale Struktur. Die Myelinscheiden sind zum größeren Teil schwach angefärbt (Abb. 12).
Bewertung:	0/X

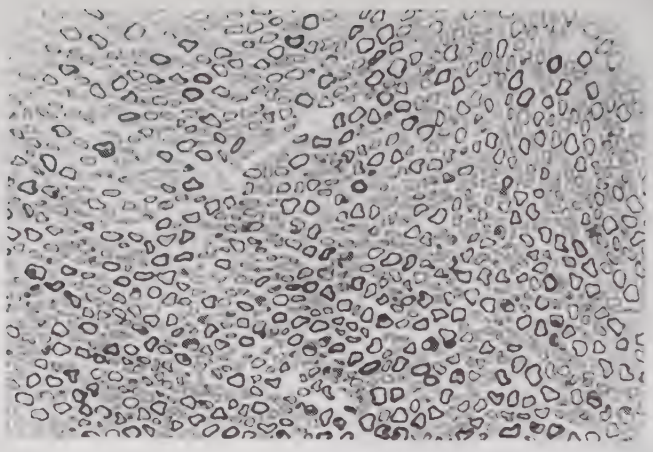
Liegezeit:	3 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Das Bild unterscheidet sich unwesentlich vom vorigen. Es sind auffallend viele kleine schwach angefärbte Nervenfasern zu erkennen.
Bewertung:	0/X

Liegezeit:	7 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Das Präparat zeigt zwei große Nervenquerschnitte ohne auffälligen Befund, vereinzelt verbreiterte und aufgesplitterte Myelinscheiden mit circulären myelinartigen Strukturen intraaxonal.
Bewertung:	0/X

Liegezeit:	14 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Es liegt ein großer und ein kleiner Nervenquerschnitt vor. Die Nervenfasern sind normal angefärbt und strukturiert. Einzelne Myelinscheiden sind verdickt, vereinzelt auch Histiocyten erkennbar (Abb. 13).
Bewertung:	0

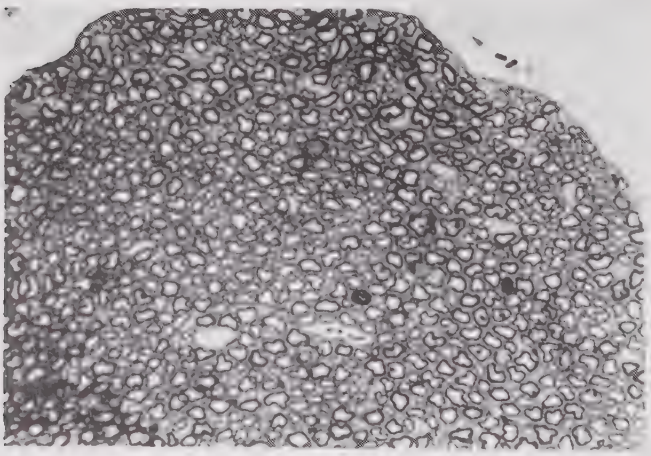
Liegezeit:	61 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund (1. Tier):	Zwei große Nervenquerschnitte zeigen ein intaktes Faserbild, das auffallend viele kleine Nervenfasern aufweist. Vereinzelt erscheinen verbreiterte und unregelmäßig gestaltete Myelinscheiden. Das Perineurium ist stellenweise verbreitert und von sternförmiger Struktur.
Bewertung:	0
Befund (2. Tier):	Befund wie oben mit vielen interaxonalen Zwischenräumen und einem dünnen, schmalen Perineurium, welches an zwei Stellen unterbrochen ist.
Bewertung:	0

Abb. 12



Ledermix-Paste: 3 Stunden Liegezeit 160-fach

Abb. 13

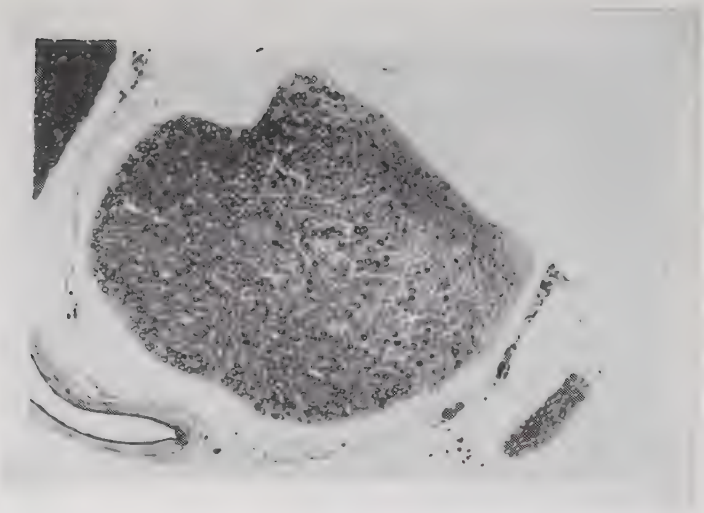


Ledermix-Paste: 14 Tage Liegezeit 160-fach

3.3.2.3 Endomethasone

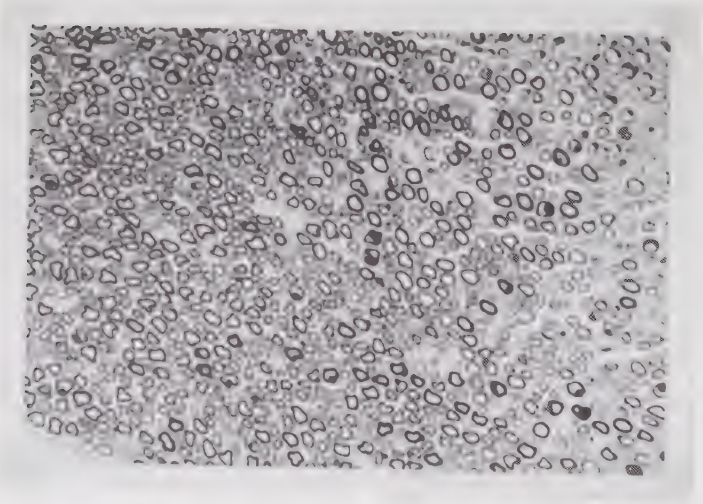
Liegezeit:	3 Stunden
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Die Schnittebene des Faszikels weist eine umschriebene Schädigung auf mit größtenteils entmyelinisierten Fasern. Die noch weitgehend intakte Schnitthälfte zeigt herdförmig demyelinisierte Fasern mit dichten intraaxonalen Körperchen (Abb. 14, 15).
Bewertung:	XX
Schnittebene:	distal
Befund:	Der Befund zeigt das gleiche Erscheinungsbild wie oben beschrieben.
Bewertung:	XX

Abb. 14



Endomethasone: 3 Stunden Liegezeit 64-fach

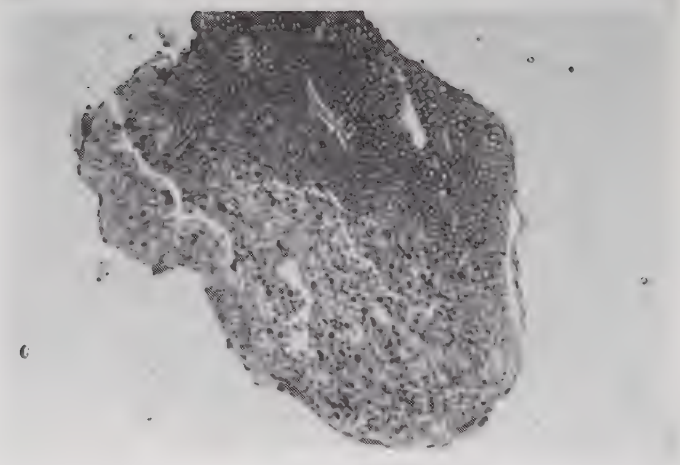
Abb. 15



Endomethasone: 3 Stunden Liegezeit 160-fach

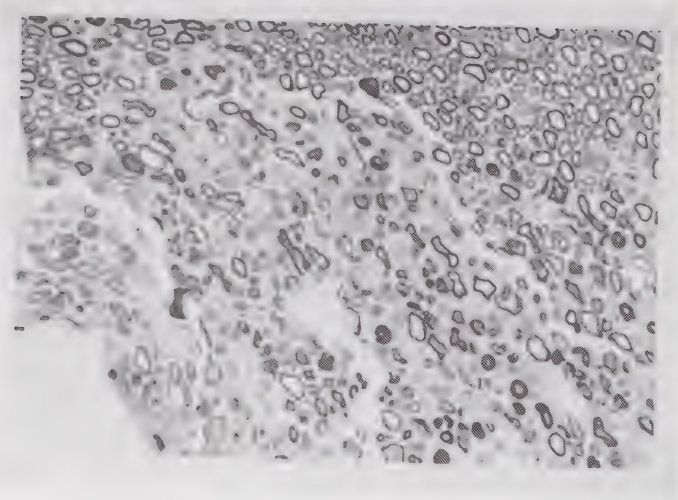
Liegezeit:	3 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Es liegt ein Nervenquerschnitt vor, dessen eine geschädigte Hälfte sich scharf von der anderen weitgehend intakten Hälfte abhebt. In dem geschädigten Gebiet erkennt man alle Stadien der Faserdegeneration. Nur noch vereinzelte myelinisierte Fasern sind in diesem Bezirk sichtbar. Das endoneurale Ödem sowie zahlreiche als Phagen umgewandelte Schwann'sche Zellen vervollständigen das Bild der Schädigung im betroffenen Herd (Abb. 16, 17).
Bewertung:	XXX
Schnittebene:	distal
Befund:	Der Nervenquerschnitt zeigt eine diffuse Schädigung mit nur noch wenigen myelinisierten Fasern. Alle Stadien der Faseruntergänge charakterisieren das Bild der diffusen Schädigung. Es imponieren lediglich die Zellkerne der Schwann'schen Zellen. Am Rand des Querschnittes ist ein Materialrest angelagert.
Bewertung:	XXX

Abb. 16



Endomethasone: 3 Tage Liegezeit 64-fach

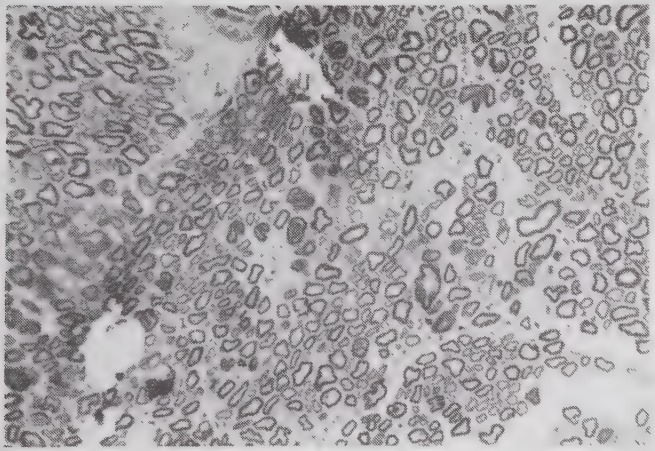
Abb. 17



Endomethasone: 3 Tage Liegezeit 160-fach

Liegezeit:	7 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Das Präparat zeigt einen Nervenquerschnitt mit kleinen Herden von Faseruntergängen. Etwa 75% der Fasern erscheinen dilatiert. Sie finden sich vermehrt in den Randgebieten. An einer umschriebenen Stelle ist das Nervengewebe stark aufgelockert und zeigt ein sog. Renaut Körperchen (Abb. 18).
Bewertung:	XX/XXX
Schnittebene:	distal
Befund:	Auffallend sind viele erweiterte Nervenfasern. Das Endoneurium ist verbreitert und zellreich.

Abb. 18

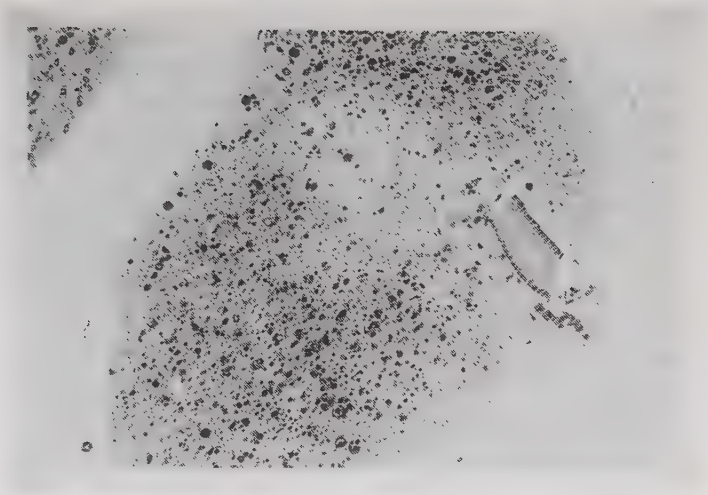


Endomethasone: 7 Tage Liegezeit 160-fach

Liegezeit:	14 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Der Schnitt zeigt zwei große und mehrere kleinere Faszikelquerschnitte. In einem der beiden großen Querschnitte ist eine Einspießung, vermutlich von einem Materialrest, zu erkennen, dessen Umgebung bindegewebig und entzündlich stark verändert ist. Unmittelbar um das Material herum ist eine Zone mit besonders hoher Schädigungsintensität zu beobachten. Von der Zerstörung ist jedoch der gesamte Faszikel diffus betroffen. 75% des Faszikels zeigen alle Stadien untergegangener Nervenfasern, nur noch wenige sind regelrecht angefärbt. Die meisten sind demyelinisiert, deren Axone degeneriert oder vollständig untergegangen. Myelophagen und Histiocyten treten vermehrt auf. Das Endoneurium ist ödematös aufgetrieben und sehr zellreich (Abb. 19, 20).
Bewertung:	XXX

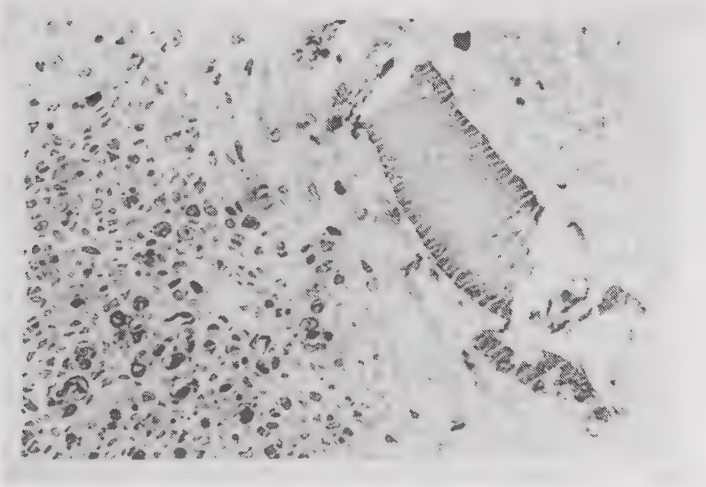
Liegezeit:	14 Tage
Schnittebene:	distal
Befund:	Es liegt ein völlig untergegangenes Faserbündel vor. In einem umschriebenen Gebiet ist nur noch eine kleine Insel myelinisierter Nervenfasern zu erkennen. Rundzellen und mehrkernige Riesenzellen treten herdförmig auf. Das Perineurium ist zellreich und stark verbreitert.
Bewertung:	XXX

Abb. 19



Endomethasone: 14 Tage Liegezeit 64-fach

Abb. 20



Endomethasone: 14 Tage Liegezeit 160-fach

Liegezeit:	14 Tage
Schnittebene:	distal
Befund:	Es liegt ein völlig untergegangenes Faserbündel vor. In einem umschriebenen Gebiet ist nur noch eine kleine Insel myelinisierter Nervenfasern zu erkennen. Rundzellen und mehrkernige Riesenzellen treten herdförmig auf. Das Perineurium ist zellreich und stark verbreitert.
Bewertung:	XXX

Liegezeit:	61 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Neben normal strukturierten Nervenfasern finden sich viele dilatierte Fasern mit zum Teil verbreiterten Myelinscheiden und einem dichten Endoneurium.
Bewertung:	X

3.3.2.4 Grossman-Zement

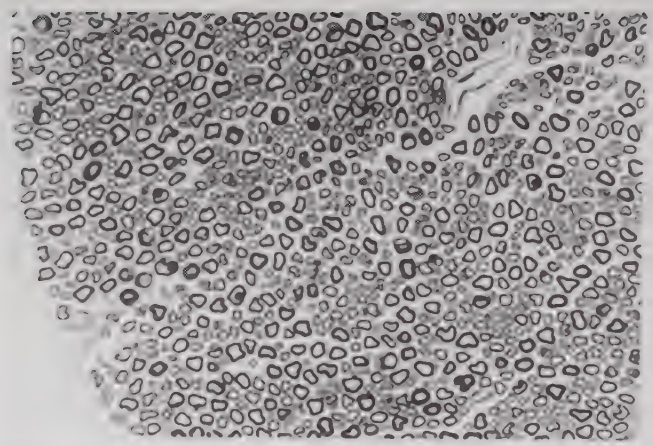
Liegezeit:	3 Stunden
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Auf dem Präparat sind zwei große und drei kleinere Faszikelquerschnitte neben Gefäßen zu sehen. Das Perineurium des einen Querschnittes ist an einer Stelle unterbrochen und abgelöst. In diesem Bereich ist das Endoneurium verbreitert (Abb. 21). Neben einzelnen dickeren Fasern mit kräftig angefärbter Myelinscheide sind dünne Fasern mit nur schwach angefärbtem Myelin zu erkennen. Vereinzelte Nervenfasern sind kollabiert, Schwann'sche Zellen treten vermehrt auf.
Bewertung:	O/X

Liegezeit:	3 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Der Nervenquerschnitt auf diesem Präparat ist insgesamt schwach angefärbt und zeigt ein unregelmäßiges Faserbild. Viele Nervenfasern sind dilatiert und sternförmig, vereinzelt sind sie im Untergang begriffen.
Bewertung:	X/XX

Liegezeit:	7 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Die Strukturen ähneln denen des vorangehenden Präparates. Man sieht zwei Querschnitte. Ein Querschnitt fällt besonders durch seine schwache Anfärbbarkeit auf. Die Nervenfasern dieses Faszikels sind stark erweitert und weisen intraaxonal dichte Körperchen auf. Die Myelinscheiden sind erheblich verdickt und teilweise aufgesplittert. Viele Myelinfasern enthalten ineinandergeschobene Myelinfragmente (Abb. 22).
Bewertung:	X/XX

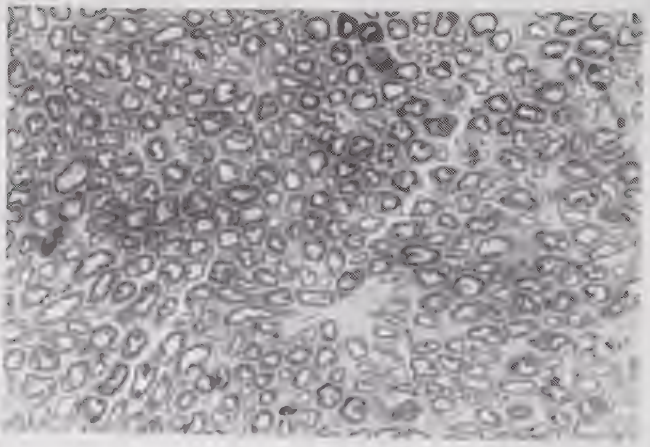
Liegezeit:	14 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund (1. Tier):	Das Endoneurium eines der beiden Querschnitte ist zu einem erheblichen Teil aufgelockert. Vereinzelte Nervenfasern sind verklumpt und sternförmig, manche schwach angefärbt und im Untergang begriffen. Gewebsmastzellen treten auf.
Bewertung:	X/XX
Befund (2. Tier):	Der Schnitt ist insgesamt schwach angefärbt und weist in einem Randgebiet ein auffallend nervenfaserarmes Gewebe mit teilweise dilatierten Axonen auf.
Bewertung:	X/XX

Abb. 21



Grossman-Zement: 3 Stunden Liegezeit 160-fach

Abb. 22



Grossman-Zement: 7 Tage Liegezeit 160-fach

Liegezeit:	61 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Auf dem Schnittpräparat erkennt man einen großen länglichen und zwei kleine runde Nervenquerschnitte. Bis auf einzelne dilatierte Nervenfasern liegt kein auffälliger Befund vor.
Bewertung:	0/X

3.3.2.5 N2-Normal

Liegezeit:	3 Stunden
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Es handelt sich um den Querschnitt eines Nervenfaszikels mit verbreitertem subperineuralem Raum. Die Nervenfasern zeigen größtenteils normale Struktur, sind jedoch an einem Randgebiet schwächer angefärbt und teilweise demyelinisiert.
Bewertung:	X

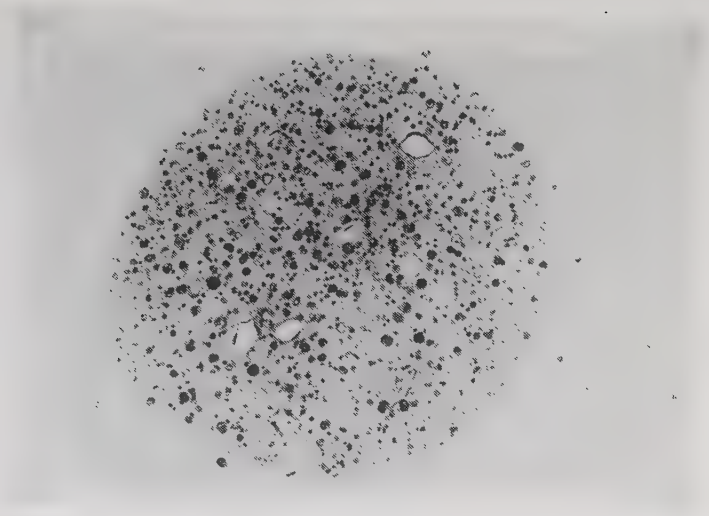
Liegezeit:	3 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Das Präparat zeigt einen großen und einen kleinen Nervenquerschnitt; außerhalb der Faszikel sind Materialreste sichtbar. Die Nervenfasern haben sehr unterschiedliche Kaliber. Im Randgebiet fällt eine Zone stark verminderter Anfärbbarkeit auf.
Bewertung:	X/XX

Liegezeit:	7 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Der Schnitt zeigt zwei Nervenquerschnitte. Auffallend ist ein Faszikel mit normal strukturierten und angefärbten Myelinfasern neben einem völlig zerstörten Nervenstrang, der keine normal angefärbte Faser mehr aufweist. Neurophagen und Riesenzellen treten gehäuft auf.
Bewertung:	XXX

Schnittebene:	distal
Befund:	Das Präparat zeigt den Querschnitt eines Faszikels. Hierbei handelt es sich um einen total untergegangenen Nerv, der keine intakte Nervenfaser mehr aufweist. Die zum Teil verklumpten und demyelinisierten Fasern sind von zahlreichen Neurophagen und Riesenzellen infiltriert (Abb. 23, 24).
Bewertung:	XXX

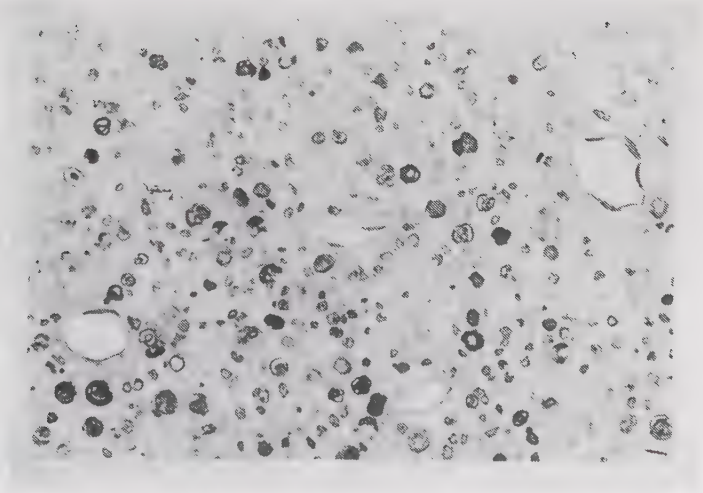
Liegezeit:	14 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund (1. Tier):	Der Nervenquerschnitt zeigt eine segmentartige Schädigung des Faszikels. Davon ist eine breite, zur Mitte infiltrierte Randzone betroffen, die etwa 30% des Querschnittes ausmacht. Besonders auffallend ist der Verlust von großen Myelinfasern und das Auftreten von Myelophagen. Mehrere dilatierte Gefäße mit Erythrozyten sind erkennbar (Abb. 25, 26).
Bewertung:	XX/XXX

Abb. 23



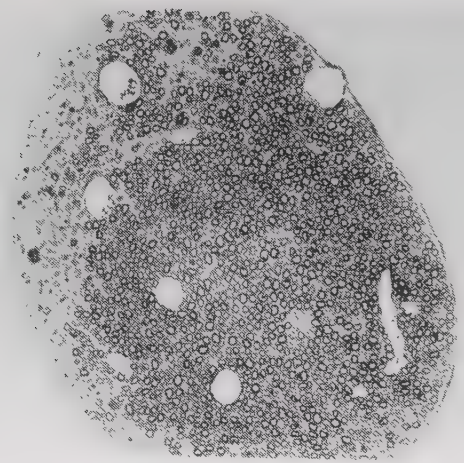
N2-Normal: 7 Tage Liegezeit-distal 64-fach

Abb. 24



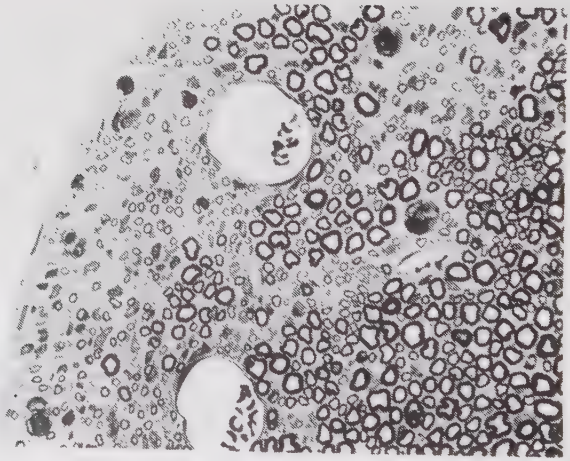
N2-Normal: 7 Tage Liegezeit-distal 160-fach

Abb. 25



N2-Normal: 14 Tage Liegezeit 64-fach

Abb. 26



N2-Normal: 14 Tage Liegezeit 160-fach

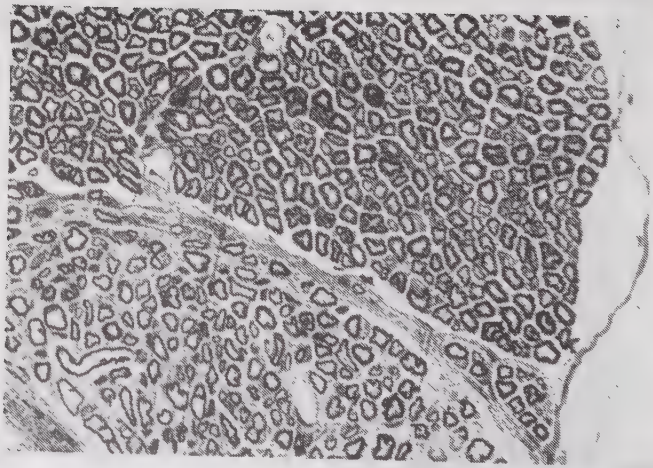
Liegezeit:	14 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund (2. Tier):	Zwei etwa gleichgroße Nervenquerschnitte, deren Endoneurium auffallend verbreitert ist, zeigen eine unregelmäßige Faserverteilung mit vielen dilatierten Gefäßen und häufigen Invaginationen und Verklumpungen von Nervenfasern, wovon etwa 40% betroffen sind. Myelinscheiden sind zum Teil dissoziiert und unregelmäßig geformt, einige Nervenfasern nicht mehr angefärbt.
Bewertung:	XX
Schnittebene:	proximal
Befund (2. Tier):	Unauffälliges Faserbild
Bewertung:	0
Schnittebene:	distal
Befund (2. Tier):	Gleicher Befund wie am Applikationsort, jedoch etwas schwächer ausgeprägt.
Bewertung:	X/XX

Liegezeit:	61 Tage
Schnittebene:	Applikationsort
Befund:	Das Präparat zeigt zwei zusammenhängende Faszikel, wovon einer durch eine verminderte Anfärbbarkeit auffällt. Die Fasern sind zum Teil längs getroffen. Die blassere Hälfte zeichnet sich durch weite interaxonale Zwischenräume mit Verlust von Nervenfasern aus. Dieser Faszikel ist mit Fasern unterschiedlichster Kaliber besetzt.

Auffallend ist das Auftreten von großen Axonen mit unverhältnismäßig dünnwandigen Myelinscheiden (Abb. 27).

Bewertung: XX

Abb. 27



N2-Normal: 61 Tage Liegezeit 160-fach

4. DISKUSSION

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Vorbemerkungen

Auf die toxische Wirkung von Wurzelkanalfüllmitteln, wie Endomethasone und N2-Normal wurde in der Literatur hingewiesen (29, 40).

Die Implantation der genannten Materialien in lebende Gewebe wie in die Muskulatur von Kaninchen, Ratten und anderen Tieren bewirkt toxische Schädigungen, die histologisch zum Teil als Nekrosen erkennbar sind. Die im Tierexperiment gewonnene Erkenntnis läßt sich auf Verhältnisse am Menschen übertragen, wenn man die in der Literatur erwähnten Sensibilitätsstörungen im Bereich des Nervus alveolaris mandibularis nach Kontakt mit Wurzelkanalfüllmaterialien als toxische Schädigung ansieht (4, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 26, 30, 31, 33, 37).

Es fehlte aber bislang der Beweis dafür, daß die im Tierexperiment z.B. an der Muskulatur festgestellten Schäden analog auch am peripheren Anteil des V. Hirnnervs auftreten. Die von uns durchgeführten Tierversuche am Nervus alveolaris mandibularis der Ratte dienten dem Ziel, Kausalzusammenhänge zwischen der Toxizität des chemischen Stoffes und histologischen Schäden am Nervengewebe nachzuweisen.

Die Methode, welche ausführlich beschrieben wird, bezieht sich auf die Wahl des Versuchstieres, die Op-Technik, die Applikation des Medikaments, die Versuchsdauer, die Präparatentnahme und die Aufarbeitung des Materials zur histologischen Untersuchung.

4.1.2 Versuchstier

Sprague-Dawley-Ratten sind in der Literatur häufig als Versuchstiere erwähnt. Auch an unserem Haus werden die Tiere schon seit Jahren für Versuche verwendet. Die Haltung der Tiere ist einfach, ihre Unterbringung ist in handlichen Einzelkäfigen aus Kunststoff möglich, die einfach zu

reinigen sind. Hinsichtlich der Ernährung entstehen keine besonderen Probleme, da spezielle Rattennahrung zur Verfügung steht (Altromin - Rattenfutter).

Die Infektionsgefahr bei den Sprague-Dawley-Ratten ist gering. Darüber hinaus hat sich gezeigt, daß sie wenig zu Infekten der Mundhöhle und des Pharynx neigen. Besonders Gingivitiden, welche unsere Versuche am ehesten gefährdet hätten, haben wir nicht festgestellt. Auch Infektionen der Wunden, die im Zuge unserer operativen Eingriffe gesetzt wurden, kamen bei 150 Tieren niemals vor, obwohl keine antibiotische Allgemeintherapie erfolgte. Allerdings wurde das Op-Gebiet mit Betaisodona desinfiziert.

Gerade weil die Wundheilung nicht durch Infektionen gestört war, erscheint uns die Sprague-Dawley-Ratte als Versuchstier besonders geeignet. Somit ist auch ausgeschlossen, daß die beschriebenen Nervenschäden infektionsbedingt sind.

4.1.3 Op-Technik

Zur Freilegung des Nervs und der Applikation der Medikamente wurde ein Op-Mikroskop (OP.Mikr. 1 der Firma Zeiss, Oberkochen) verwendet. Die Lagerung der Versuchstiere während der Operation, die Wahl des Narkoseverfahrens und die Verwendung eines Operationsmikroskopes garantierten die atraumatische Freilegung des Nerven an einer Stelle des Unterkiefers, an der die Außenkortikalis über dem Nerv besonders dünn ist. Auch das Aufbringen von Ledermix, N2-Normal, Endomethasone, Dontisolon und Grossman-Zement war bei diesem Verfahren zum einen sehr kontrolliert durchführbar, zum anderen vom Operationstechnischen her atraumatisch, so daß auch von dieser Seite der Methode keine über die chemisch-toxische Wirkung der Substanzen hinausgehende Schädigung zu erwarten war.

4.1.4 Versuchsdauer

Die Versuchsdauer wurde erst im Laufe unserer Untersuchungen festgelegt und für die vorliegende Arbeit auf einen post-operativen Zeitraum bestimmt, der zwischen 3 Stunden und 61 Tagen lag. Es bleibt weiteren Ver-

suchen überlassen, den Zeitraum zu verkürzen oder zu verlängern. Möglicherweise werden bei längeren Beobachtungszeiträumen in Zukunft auch weitere Aussagen möglich, welche sich dann im wesentlichen auf reparative und regenerative Vorgänge am Nerv beziehen.

Auch eine Aussage über den Ablauf toxischer Schädigungen in der Frühphase wäre wichtig, weil dieser Fragestellung besondere klinische Relevanz zukommt. Je schneller irreversible Schädigungen auftreten, umso rascher muß die Entfernung des Gewebsgiftes vorgenommen werden.

Ebenso kommt der Dauer einer Nervenfunktionsstörung klinische Bedeutung zu, weil z.B. Narben excidiert und entstandene Nervendefekte durch ein Transplantat überbrückt werden müssen. Trotzdem kann, wie die Histologie zeigt, davon ausgegangen werden, daß in dem von uns beobachteten Zeitraum die wesentlichen toxischen Schädigungen mit den entsprechenden Reaktionen ablaufen.

4.1.5 Präparatentnahme

Die Präparatentnahme erfolgte nach der intravitalen Fixierung mit 4%-igem gepuffertem Paraformaldehyd. Dadurch wurden Verzögerungen in der Gewebsfixierung vermieden und die Gefahr der Artefaktbildung gering gehalten. Der Nerv wurde in der Weise entnommen, daß sowohl der Nervabschnitt am Applikationsort, als auch seine distalen und proximalen Anteile getrennt eingebettet und histologisch ausgewertet werden konnten.

Die Einbettung in Araldit, die Semidünnschnittechnik und die Färbung mit Toluidinblau sind die heute gebräuchliche Methode zur lichtmikroskopischen Beurteilung von peripheren Nerven. Dadurch bleiben alle wesentlichen Strukturen, wie z.B. Markscheiden, Schwann'sche Zellen, Phagozyten und Perineurium erhalten und stellen sich in gutem Kontrast dar.

Die Aufbereitung der Nerven zur histologischen Untersuchung erlaubte uns somit eine Beurteilung des Gewebes an drei Stellen des Präparates und ließ damit auch eine Beobachtung der Schädigung in ihrer räumlichen Ausdehnung zu. Die Einbettung in Kunststoff ermöglicht darüber hinaus eine

elektronenmikroskopische Aufarbeitung des Materials, was weiteren Arbeiten überlassen bleibt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Vorbemerkungen

Zur Darstellung der Toxizität der applizierten Materialien wurde der Versuch einer Klassifizierung durchgeführt, wobei die beschriebene Systematik durch weitere Untesuchungsergebnisse ergänzt oder verändert werden kann. Die Klassifizierung orientiert sich an den histologisch faßbaren Schädigungen am Nerven und versucht diese unter qualitativen und quantitativen Gesichtspunkten in das o.g. Schema einzuordnen.

Die vorliegende Studie zeigt, daß bei fast allen, auch den von (10) und (11) verwendeten Substanzen lichtmikroskopisch sichtbare Schädigungen am peripheren Nerv von geringsten Myelinscheidenveränderungen bis hin zu totalem Untergang des Nervs festzustellen sind.

Als negative Referenz diente ein Leerversuch, der für alle Liegezeiten durchgeführt wurde und keinerlei Schädigung aufwies (Abb. 8, 9).

4.2.2 Wirkstoffgruppen

Damit das Toxizitätsverhalten der hier verwendeten Wurzelkanalfüllmaterialien differenzierter dargestellt werden kann, werden sie nach ihren Komponenten untersucht.

Es bietet sich folgende Zuordnung an:

Antibiotika-haltig:	Dontisolon-Paste
	Ledermix-Paste
Blei-haltig:	N2-Normal

Eugenol-haltig:	Endomethasone
	Grossman-Zement
	N2-Normal
Corticoid-haltig:	Dontisolon-Paste
	Endomethasone
	Ledermix-Paste
	N2-Normal
Paraformaldehyd-haltig:	Endomethasone
	N2-Normal
Quecksilber-haltig:	N2-Normal
Trypsin-haltig:	Dontisolon-Paste

Ein sicherer Nachweis über die direkte Toxizität der einzelnen Wirkstoffe kann in dieser Studie nicht erbracht werden. Aufgrund vergleichender Untersuchungen und Hinweisen aus der Literatur ist es aber möglich, Schlüsse auf die Gewebsverträglichkeit von bestimmten Wirkstoffen zu ziehen. Inwieweit die Kombination von Wirkstoffen die Toxizität beeinflußt, geht aus diesen Untersuchungen nicht hervor. Es ist vorstellbar, daß sich aus zwei oder mehr Wirkstoffen Metaboliten bilden, die ihrerseits ein anderes toxisches Verhalten aufweisen als die Summe der Komponenten.

Zwei der verwendeten Medikamente sind Antibiotika-haltig. Antibiotika werden zur Behandlung bakterieller Infektionen eingesetzt. Bekannte Nebenwirkungen sind Sensibilisierung und Ausbildung von Erregerresistenzen, doch sind auch schwere neurotoxische Schädigungen (Streptomycin) bekannt. Die Antibiotika-haltige Ledermix-Paste zeigte im Tierversuch histologisch kaum faßbare Schäden, während Dontisolon-Paste eine geringe bis mittlere Toxizität aufwies, welche wahrscheinlich nicht auf das Antibiotikum, sondern auf den Trypsinanteil der Dontisolon-Paste zurückzuführen ist.

Eines der Wurzelkanalfüllmaterialien ist Blei-haltig. Das in N2 enthaltene Blei bildete den Anlaß für verschiedene biologische Untersuchungen (18, 22, 34). Blei-Intoxikationen betreffen bevorzugt das Nervensystem, das hämatopoetische System und die Nieren (34). Bei Implantationen von N2 konnte im umgebenden Gewebe Blei histochemisch nachgewiesen werden.

Die Verwendung von N2 sei aus toxikologischen Gründen nicht zu verantworten, da das in N2 enthaltene Blei in das umgebende Gewebe abwandere, resorbiert und in anderen Organen gespeichert werde (22).

Vier der untersuchten Präparate enthalten Cortison. Corticoide sind bekanntlich Entzündungshemmer, haben jedoch auch unerwünschte Nebenwirkungen wie Verzögerung der Wundheilung, Herabsetzung der Abwehrfunktion und Störung der mesenchymalen Reaktion. Reaktionen haben sich bei allen vier Präparaten gezeigt, bei Ledermix-Paste jedoch lediglich in sehr schwacher Form.

Da den übrigen Materialien noch weitere Wirkstoffe zugesetzt sind, die möglicherweise toxisch sind, läßt das Ergebnis den Schluß zu, daß dem Cortison diesbezüglich eine eher unwesentliche Rolle zukommt. Demgegenüber wird vermutet, daß die Corticoide aufgrund ihrer Wundheilungsverzögerung die Gewebsverträglichkeit herabsetzen (5, 27).

Zu den Eugenol-haltigen Präparaten gehören die Wurzelkanalfüllzemente Endomethasone, Grossman-Zement und N2-Normal. Diese Wirkstoffe sind auf Zinkoxid-Eugenol-Basis aufgebaut. Endomethasone und N2-Normal erwiesen sich als stark neurotoxisch, während Grossmann-Zement eine wesentlich geringere Toxizität zeigte. Dies läßt vermuten, daß Eugenol im angemischten Zustand nicht die für die Toxizität entscheidende Komponente darstellt. Auf Zellkulturen hat sich Zinkoxid-Eugenol bei direktem Zellkontakt als stark toxisch erwiesen. Für diese Wirkung wird Eugenol als Ursache angenommen (40).

Beide Wurzelkanalfüllzemente, die Paraformaldehyd enthalten, zeigen im Tierversuch die auffälligsten und schwersten Nervenschädigungen mit totalem Untergang von Nervengewebe. Es wurden mehrere Fälle von Mandibu-

larisparästhesien beobachtet,nachdem Wurzelkanäle mit N2-Normal überstopft worden waren (19). Höchstwahrscheinlich sei die Nervenschädigung auf die Paraformaldehydkomponente des Materials zurückzuführen.

Quecksilber-haltig ist die Substanz N2-Normal. Quecksilber ist als starkes Nervengift bekannt, das zu schweren Neuropathien führt. Auch in unserer Studie erwies sich das Quecksilber-haltige Füllmaterial N2-Normal als hochtoxisch.

Eines der Medikamente enthält Trypsin. Trypsin ist ein eiweißspaltendes Enzym. Aufgrund dieses zusätzlichen Wirkstoffes ist möglicherweise die unterschiedliche Schädigung bei den Cortison-haltigen Medikamenten Ledermix-Paste und Dontisolon-Paste zu erklären.

4.2.3 Diskussion der Einzelergebnisse

4.2.3.1 Dontisolon-Paste

Nach Applikation von Dontisolon-Paste wurden nach dem beschriebenen Schema überwiegend Schädigungen mäßigen Grades festgestellt. In der Frühphase waren die Veränderungen nicht besonders ausgeprägt. Die etwas stärkeren Schädigungen traten erst nach 14 Tagen auf. Es ist deshalb zu vermuten, daß Dontisolon-Paste ihre gewebsschädigende Wirkung erst nach einer gewissen Liegezeit entfaltet. Die Toxizität ist möglicherweise auf den Trypsingehalt zurückzuführen. Dontisolon-Paste entspricht in ihrer Neurotoxizität in etwa der des Grossman-Zement. Sie ist toxischer als Ledermix-Paste, jedoch wesentlich gewebsfreundlicher als Endomethasone und N2-Normal. Vergleiche mit anderen Untersuchungen waren nicht möglich, da darüber keine Studien vorlagen.

4.2.3.2 Ledermix-Paste

Ledermix-Paste erwies sich als das verträglichste Material. Bei einer Liegezeit von 3 Stunden, 3 Tagen, 7 und 14 Tagen war lediglich eine sehr milde Gewebsreaktion mit geringsten Meyelinscheidenveränderungen fest-

zustellen. Nach 2 Monaten Liegezeit ließ das histologische Präparat sogar ein ganz normales Faserbild erkennen. Da Ledermix-Paste keinen der bekannten gewebesschädigenden Wirkstoffe wie Eugenol, Paraformaldehyd, Quecksilber und Blei enthält, war allein von der Zusammensetzung her keine starke Toxizität zu erwarten. Vergleiche mit anderen Studien waren nicht möglich, da keine Literatur über Ledermix-Paste zugänglich war. Lediglich in einer Arbeit, die Überkappungsmaterialien im Zellkulturtest untersuchte, wird gezeigt, daß bei direktem Zellkontakt eine deutlich zytotoxische Wirkung auftritt (23). Dies wird dort jedoch auf den Gehalt an Eugenol zurückgeführt.

4.2.3.3 Endomethasone

Endomethasone zeigt bereits in der Frühphase Veränderungen des Nervengewebes mit einer Randzone völlig degenerierter Nervenfasern, in der diese höchstwahrscheinlich direkten Kontakt mit dem Material hatten. Nach 3 Tagen Liegezeit zeigt das histologische Bild eine schwere Schädigung mit vollständigem Untergang von Nervenfasern. Auffallend ist jedoch, daß sich der geschädigte Bezirk scharf von der noch intakten Hälfte des Faszikels abhebt. Es ist zu vermuten, daß es sich hierbei um eine Schädigungsfront handelt, die auf das Toxizitätsverhalten des verwendeten Medikaments zurückzuführen ist. Eine mechanische Schädigung läßt sich hierbei zweifelsfrei ausschließen, da sich der histologische Befund nach einer mechanischen Läsion durch ein völlig anderes Bild darstellt. Der hier vorliegende Befund erinnert eher an durch thermische Läsion bedingte Nervenschädigung (17). Die Nervenfasern im distalen Abschnitt zeigen schwerste Schäden. Da in diesem Stadium noch keine sekundäre Faserdegeration zu erwarten ist, ist das Material wahrscheinlich bis in diesen Abschnitt vorgedrungen. Nach 7 Tagen ist die Schädigung nicht so stark ausgeprägt. Dies läßt sich entweder auf einen nicht so intensiven Kontakt mit dem Material zurückführen, oder es ist durch die Individualität der verschiedenen Tiere bedingt (unterschiedliche Abwehrlage).

Der Befund nach 14 Tagen Liegezeit läßt schwerste Schäden erkennen. Auffallend dabei ist die Einspießung eines Fremdkörpers, wobei es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um das applizierte Material handelt. Trotz der weit-

gehend atraumatischen Operationsmethode scheint es, daß in diesem Fall doch das Perineurium des Faszikels mechanisch geschädigt wurde und das Medikament an dieser Stelle in das Innere des Faszikels vorgedrungen ist. Dies veranschaulicht, daß hierbei das Material direkten Kontakt mit den Nervenfasern hatte und die äußere Hülle des Nervs ihre perineurale Barrierefunktion nicht ausüben konnte.

Unmittelbar um den Materialrest herum ist ein Diffusionshof mit besonders hoher Schädigungsintensität zu beobachten, obwohl von der Schädigung der gesamte Faszikel diffus betroffen ist. Der distale Abschnitt des Nervs zeigt das zu erwartende Bild der sekundären Faserdegeneration (Waller'sche Degeneration). Im Langzeitversuch ist möglicherweise eine Regeneration eingetreten. Man erkennt meist intakte, wenig geschädigte Nervenfasern; sichere Hinweise auf Renerationsvorgänge sind allerdings nicht vorhanden. Unsere Ergebnisse stimmen mit früheren Untersuchungen (29) insofern überein, als bei Endomethasone mit zunehmender Alterungszeit ein deutlicher Trend zur Abnahme der Toxizität festzustellen ist.

Endomethasone erwies sich insgesamt als stark toxisch und ist in seinem Toxizitätsverhalten dem des N2-Normal ähnlich.

In einer Untersuchung der Gewebsverträglichkeit von Endomethasone mit der intramuskulären Implantationsmethode am Kaninchen bei einer Liegezeit von 7 Tagen und 28 Tagen zeigten sich jeweils starke Nekrosen und ausgeprägte Entzündungserscheinungen sowohl leukozytärer als auch rundzelliger Natur (27). Als Ursache für diese Reaktionen könnten danach sowohl die nekrotisierenden Eigenschaften des Paraformaldehyds als auch die Wirkung der Corticoidzusätze in Frage kommen, wobei letztere bekanntlich die Wundheilung erheblich verzögern. Andere Studien machen für die toxische Wirkung von Endomethasone das Paraformaldehyd verantwortlich (5). In einer klinischen Fallstudie wird berichtet, daß nach einer Wurzelkanalbehandlung eines Unterkiefermolaren das Material Endomethasone infolge Überstopfung in den Mandibularkanal gelangte und eine sofortige totale Parästhesie zur Folge hatte. Dies könnte Hinweis auf eine initiale Toxizität sein (16).

12 Wochen nach Fremdkörperbeseitigung und Extraktion des Molaren war die Sensibilität bei allen Zähnen bis auf Zahn 45 wieder vorhanden. Damit ist die Möglichkeit einer Regeneration gegeben.

4.2.3.4 Grossman-Zement

Grossman-Zement zeigt in der Frühphase nur eine mäßige Toxizität. Nach 7 Tagen und 14 Tagen Liegezeit nahmen die Gewebsschäden bis zu solchen mittleren Grades zu. Das Bild des 7-Tage-Versuches ähnelt sehr den Srukturen, die sich nach einer mechanischen Läsion abzeichnen. Die Myelinscheiden sind auf dem gesamten Querschnitt stark verdickt. Bei diesem Fall kann ein Quetschartefakt nicht ausgeschlossen werden. Andererseits wäre aber auch eine materialspezifische Wirkung denkbar. Im Lanzeitversuch zeigt das Nervenpräparat keinen auffälligen Befund.

In der Literatur wird auf die Toxizität von Grossman-Zement hingewiesen: Bei der Überfüllung des Wurzelkanals mit Guttapercha in Verbindung mit Grossman-Zement wurde eine chronisch persistierende Entzündung des periapikalen Gewebes am Menschen beobachtet (6). Guttapercha selbst erwies sich jedoch im Zellkulturversuch als nicht toxisch (40). Weiter wird über relativ häufige periapikale Entzündungen an Affenzähnen nach Wurzelkanalfüllung mit Grossmann-Zement berichtet, was der bekannten Toxizität von Grossman-Zement angelastet werden kann (1).

Die Vermutung liegt nahe, daß das im Grossman-Zement enthaltene und nachweislich gewebsschädigende Eugenol für die Toxizität ursächlich ist. Grossman-Zement entspricht in seinen neurotoxischen Eigenschaften etwa denen der Dontisolon-Paste, er ist toxischer als Ledermix-Paste, aber gewebsverträglicher als Endomethasone und N2-Normal.

4.2.3.5 N2-Normal

N2-Normal zeigt neben Endomethasone die schwersten Nervschädigungen. In der Frühphase, d.h. bis zu 3 Tagen, waren die histologischen Veränderungen am Nerv überraschenderweise gering. Jedoch bereits nach 7 Tagen

traten massive Zerstörungen der Faszikel mit vollständigem Faseruntergang und Gewebsnekrosen auf. Dies könnte daran liegen, daß sich bei N2-Normal die toxischen Eigenschaften erst nach einer gewissen Zeit voll auswirken.

Nach 14 Tagen sind die Schäden nur mittelschweren Grades, was möglicherweise auch mit der unterschiedlichen Abwehrlage der Tiere zusammenhängt. Nach 2 Monaten zeigt der histologische Befund im Gegensatz zu allen übrigen Befunden immer noch eine Schädigung mittleren Grades, allerdings mit Anzeichen für eine partielle Reparation. Dies stimmt mit anderweitig vorliegenden Ergebnissen insoweit überein, als N2 bei unterschiedlicher Alterungszeit das toxischste Material bleibt (29). Kein Wurzelkanalfüllmittel ist so umstritten und so häufig Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen wie N2 (7, 19, 20, 22, 25, 33, 34, 35, 38, 40). Auch die biologische Wirkung von N2 in der Zellkultur wurde geprüft (42). Bei N2 kam es in größter Verdünnung zu einer Verhinderung jeglichen Zellwachstums.

Nach einer anderen Untersuchung, die in einer quantitativen Toxizitätsanalyse 13 Wurzelkanalfüllmaterialien an Hela-Zellen testete, wirkt N2 neben Diaket am schädlichsten (38).

In einer Kurzzeitstudie an Ratten, bei der verschiedene endodontische Materialien in subkutanes Bindegewebe implantiert maximal 32 Tage in situ belassen wurden, beurteilte man N2 am schlechtesten (20).

Andererseits bewirkt N2 nach 14 Tagen Liegezeit starke Entzündungsreaktionen und Gewebsdestruktion (25). Man konnte eine Verteilung des Materials in umliegende Gewebe beobachten.

Es wurden auch mehrere Fälle von Mandibularisparästhesien beobachtet, nachdem Wurzelkanäle mit N2 überstopft worden waren (19). Der Paraformaldehydkomponente des Wurzelkanalfüllstoffes wird dabei ursächliche Wirkung zugeschrieben.

4.2.4 Fehlerquellen

Mögliche Fehlerquellen in dieser Studie bestehen zum einen in der Schwierigkeit, die histologische Auswertung zu normieren, d.h. eine klare Abstufung der Gewebsreaktionen gering, mittel, stark, zu treffen. Auch sind subjektive Einflüsse durch die auswertende Person nicht auszuschließen. Zum anderen erfolgten zwar die Eröffnung des Nervkanals und die Materialapplikation unter mikroskopischer Sicht mit Hilfe eines mikrochirurgischen Instrumentariums, doch ist eine exakte Applikation und Lokalisation des Materials unter standardisierten Bedingungen nur mit Einschränkung möglich.

Da die Werkstoffe in flüssigem bzw. in weichem Zustand eingebracht werden und erst nach einiger Zeit erstarren, ist eine Diffusion und teilweise Abwanderung der Stoffe vom Applikationsort nicht auszuschließen. Dies zeigt auch der histologische Befund bei N2-Normal nach 7 Tagen Liegezeit. Hierbei ist die Schädigung am distalen Abschnitt des Nervs geringfügig schwerwiegender als am Applikationsort selbst. Eine sekundäre Faserdegeneration scheidet in diesem Stadium aus. Mit einer "Waller'schen Degeneration" ist frühestens nach 10-14 Tagen zu rechnen. Aus diesem Grund ist zu vermuten, daß die Stoffe in benachbartes Gewebe abwandern und, wie es bei N2-Normal der Fall war, auch im distalen Abschnitt zur Wirkung kommen.

Da ein experimentelles Operationstrauma nicht ganz auszuschließen ist, bedeutet dies eine weitere Fehlerquelle. Dieser Unsicherheitsfaktor konnte jedoch durch das obenbeschriebene atraumatische Vorgehen auf ein Minimum beschränkt werden, wie dies unsere Untersuchungsergebnisse bestätigt haben. Dafür spricht auch die Tatsache, daß ein sog. Quetschartefakt des Nervs eine Schädigung von besonderer Charakteristik verursacht, die sich von unseren Befunden deutlich unterscheidet (2).

Lediglich in einem einzigen Fall hat das Bild des Nervpräparates eine auffallende Ähnlichkeit mit dem Befund nach einer mechanischen Läsion (Abb. 22; Grossman-Zement: 7 Tage Liegezeit).

Ein weiterer nicht zu unterschätzender Faktor ist die ausgeprägte Individualität der Ratten, die manchmal eine recht unterschiedliche Reaktions- und Abwehrbereitschaft zeigen. Dies wurde zum Teil durch die Befunde der parallel operierten Ratten bestätigt, die beim gleichen Material zwar keine wesentlichen Abweichungen im Schädigungsgrad, doch oft recht unterschiedliche Faserbilder zeigten.

4.2.5 Synopsis und therapeutisches Vorgehen

Zusammenfassend läßt sich aufgrund unserer Klassifizierung eine Reihenfolge der Medikamente nach aufsteigender Neurotoxizität festlegen. Am gewebsverträglichsten ist Ledermix-Paste, mäßige Reaktionen zeigen Dontisolon-Paste und Grossman-Zement, dabei erwies sich Grossman-Zement als geringfügig toxischer als Dontisolon-Paste; stark toxisch dagegen wirken Endomethasone und N2-Normal.

Für regenerative Prozesse gibt es nur bei N2-Normal nach einer Liegezeit von 2 Monaten Anhaltspunkte. Auch die parallel laufenden Untersuchungen (10, 11) haben in ihrer Studie Anzeichen für Regenerationsvorgänge erbracht, die Hinweise auf eine früher vorhandene Schädigung gaben.

Die neuaussprossenden Axone, die vor allem durch sehr dünne Myelinscheiden charakterisiert sind, können zu einer Funktionswiederherstellung führen, wenn sie vom proximalen Ende des Nervs das geschädigte Gebiet, das sich klinisch oft als Narbe darstellt, überwinden können. Eine Aussage über die Funktionswiederherstellung ist in dieser Arbeit jedoch nicht möglich.

Aufgrund unserer Untersuchungen konnte geklärt werden, daß es distal der toxischen Schädigung am Nerv zu einer Degeneration der Axone mit Untergang der Myelinscheiden kommt. Zeichen dieser Degeneration und ihr Fortschreiten in die Peripherie wurden nach 14 Tagen erstmals beobachtet. Über die Dynamik des Fortschreitens kann erst nach weiterer elektronenmikroskopischer Auswertung des histologischen Materials Genaueres gesagt werden.

Daß die Schädigung am Applikationsort selbst zu einer Narbenbildung führen kann, wurde am Ergebnis von Chlorpercha nach 61 Tagen Liegezeit beobachtet (10). Dabei wurde nicht festgestellt, daß Nervenfasern durch die Narbe hindurch den Weg in das degenerierte Ende des Nervs finden. Es ist zu bemerken, daß die meisten der untersuchten Materialien histologisch faßbare Schädigungen am Nerv hinterlassen. Auch die in diesen letztgenannten Parallelstudien (10, 11) untersuchten Medikamente zeigen ähnliche Ergebnisse. In der vorliegenden Arbeit waren die Schäden durch die meisten Präparate, mit Ausnahme von Endomethasone, in den ersten 3 Stunden relativ gering, nahmen nach 3 Tagen Liegezeit zu und erreichten ihren Gipfel bei einer Liegezeit von 7 Tagen und 14 Tagen.

Für die Klinik ist zu folgern, daß bei Übertritt dieser Medikamente aus dem Wurzelkanal in den Kanal des Nervus alveolaris inferior genügend Zeit zur Entfernung des Materials bleibt, bevor der Nerv nachhaltig geschädigt wird. Über den Funktionszustand des Nervs in diesem Stadium kann jedoch im Rahmen dieser Untersuchung keine Aussage gemacht werden.

Folgendes Vorgehen ist aufgrund unserer Arbeit in der Behandlung der oben geschilderten Fälle zu empfehlen: Materialien, die faßbare Schädigungen in den ersten Stunden verursachen, wie z.B. Endomethasone, sind sofort notfallmäßig zu entfernen. Bei Materialien, die Schäden erst später verursachen, hat man etwas mehr Zeit zur Entfernung.

Für spätere Eingriffe bleiben folgende Möglichkeiten der Therapie:

a) Die Entfernung des Materials
b) Die Neurolyse
c) Das Nerventransplantat
bei völlig zerstörtem Nerv.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die direkte Neurotoxizität von Wurzelkanalfüllmaterialien im Rattenimplantationstest untersucht. Dabei erwies sich Ledermix-Paste als das am wenigsten neurotoxische Material, während Dontisolon-Paste und Grossman-Zement mäßige Reaktionen hervorriefen.

Im Gegensatz dazu führten die u.a. Paraformaldehyd-haltigen Präparate N2-Normal und Endomethasone zu schweren Nervschädigungen, wobei man bei N2-Normal nach einer Liegezeit von 2 Monaten geringe Anzeichen einer Regeneration beobachten kann. N2-Normal zeigte allerdings die am längsten anhaltende Toxizität von allen getesteten Materialien.

Die vorliegenden Ergebnisse von N2-Normal und Endomethasone stehen weitgehend im Einklang mit solchen aus der Literatur. Die histologischen Befunde weisen eine besondere Charakteristik auf, die sich von Quetschartefakten deutlich unterscheidet.

Das Ausmaß und der zeitliche Ablauf der Schädigungen ergeben Hinweise auf das notwendige therapeutische Vorgehen bei Überstopfung der genannten Materialien in den Kanal des Nervus alveolaris inferior beim Menschen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANTRIM, D.D.: Evaluation of the cytotoxicity of root canal sealing agents on tissue culture cells in vitro: Grossman's sealer N2 (permanent), Rickert's sealer and cavit. J. Endodont. 2 (1976) 111

2. ASBURY, A.K., JOHNSON, P.C.: Pathology of peripheral nerve. Volume 9 in the series. W.B. Sounders Company, Philadelphia, London, Toronto 1978

3. BARKER, B.C.W., LOCKETT, B.C.: Periapical response to N2 and other paraformaldehyd compounds confined within or extruded beyond the apices of dog root canals. Dent. Practit. Dent. Rec. 22 (1972) 370

4. BÖHME, G., EULER, H., VENTER, R.: Forensische Zahnheilkunde. Johann Ambrosius Barth, München 1956

5. BRANZI, A., BOREA, G., CUPPINI, A.: Biologische Kontrollen von Materialien zur Wurzelkanalfüllung. Zahnärztl. Prax. 19 (1968) 217

6. BREWER, D.L.: Histology of apical tissue reaction to overfill. Sargenti formula V.S. Gutta-percha-Grossman. J. Calif. Dent. Assoc. 3 (1975) 58

7. BUNDESVERBAND DER DEUTSCHEN ZAHNÄRZTE e.V., KASSEN-ZAHNÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG: Informationen über zahnärztliche Arzneimittel. 6. Aufl. Bundesverband der deutschen Zahnärzte e.V. und der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung [Hrsg.] , Köln 1978

8. CREPY, C., LEROUX, J.: Les atteintes du nerf dentaire inférieur au cours des traitements radiculaires. Rev. Stomatol. 74 (1973) 555

9. DELAIRE, J., BILLET, J., LUMINEAU, J.P., SCHMIDT; J.: Considération sur le refoulement dans le canal dentaire inférieur de substance obturatrice. A propos de 18 observations. Rev. Stom. 78 (1977) 323

10. DINKELACKER, S.: Medikamentöse Schädigung am Nervus alveolaris mandibularis der Ratte durch Ch-K-M, Chloropercha, Guttapercha, Jodoform-Paste, Kloroperka. In Vorbereitung

11. DOBLER, U.: Medikamentöse Schädigung am Nervus alveolaris mandibularis der Ratte durch Amalgam, Asphaline, Cresytin, Calxyl, AH 26. In Vorbereitung

12. EHRMANN, E.H.: Treatment with N2 Root Canal Sealer. Brit. dent. J. 117 (1964) 409

13. ERAUSQUIN, J., MURUZABAL, M.: Tissue reaction to root canal cements in the rat molar. Oral Surg. 26 (1968) 360

14. FELDMAN, G., NYBORG, H.: Tissue reaction to root filling materials. Odont. Revy 13 (1962) 1

15. FLEURY, R.: Une complication rare de l'obturation des molares inférieures, l'atteinte du nerf dentaire inférieure. Acta stomatol. Belgica 58 (1961) 377

16. FORMAN, G.H., ROOD, J.P.: Successful retrieval of endodontic material from the inferior alveolar nerve. J. Dent. 5 (1977) 47

17. FRÖHLING, M.A.: Histologische Veränderungen peripherer Nerven durch Thermo-Koagulation. Untersuchungen am Nervus ischiadicus des Kaninchens. Med. Diss. Tübingen 1982

18. GARRY, J.F., KIMMELMAN, B.B., SCALZO, J.D.: Lead health hazard in root canal filling material. Pharmacol. and Therap. i. Dent. 2 (1975) 217

19. GROSSMAN, L.I.: Paresthesia from N2 or N2 substitute. Report of a case. Oral Surg. 45 (1978) 114

20. GUTTOSO, J.: Histopathologic study of rat connective tissue responses to endodontic materials. Oral Surg. 16 (1963) 713

21. HEIDEMANN, D., LAMPERT, F.: Die Prüfung von Wurzelkanalfüllmaterialien in der Zellkultur. Dtsch. zahnärztl. Z. 35 (1980) 349

22. HARNDT, R., KAUL, A.: Untersuchungen über den Verbleib des Bleies im Wurzelfüllmaterial N2. Dtsch. zahnärztl. Z. 28 (1973) 580

23. KLAIBER, B., MITTERMAYER, Ch.: Überkappungsmaterialien im Zellkulturtest. Dtsch. zahnärztl. Z. 36 (1981) 371

24. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Aufl. Thieme, Stuttgart 1978

25. LANGELAND, K., GUTTOSO, J., TOBON, G.: Methods in the study of biologic responses to endodontic materials. Tissue response to N2. Oral Surg. 27 (1969) 522

26. LINDNER, G.: Irritation des Nervus mentalis nach Wurzelfüllung des linken, unteren zweiten Prämolaren. Quintess. zahnärztl. Lit. 22 (1971) 29

27. LINDNER, K.: Experimentelle, klinisch röntgenologische und histologische Untersuchungen über das Wurzelkanalfüllmaterial "Endomethasone". Med. Diss. Tübingen 1975

28. MAIZUMI, H., SAUERWEIN, E.: Die Wirkung verschiedener Vitalerhaltungs- und Wurzelfüllmittel auf Gewebekulturen. Dtsch. zahnärztl. Z. 17 (1962) 1628

29. MEYER, N.: Die akute, unspezifische Toxizität von Zementen, Kunststoffen und Wurzelkanalfüllmaterialien im subkutanen Rattenimplantationsversuch. Med. Diss. Tübingen 1982

30. MONTGOMERY, S.: Paresthesia following endodontic treatment. J. Endodont. 2 (1976) 345

31. MURUZABAL, M., ERAUSQUIN, J., DEVOTO, F.: A study of periapical overfilling in the molar of the rat. Arch. oral. biol. 11 (1966) 373

32. NATHAN, P.W., SEARS, T.A., SMITH, M.C.: Effects of phenol solution on the nerve roots of the cat; an electrophysiological and histological study. J. Neurol. Sci. 2 (1965) 7

33. ORLAY, H.G.: Overfilling in root canal treatment. Two accidents with N2. Brit. dent. J. 120 (1966) 376

34. OSWALD, R.J., COHN, S.A.: Systemic distribution of lead from root canal fillings, J. Endodont. 1 (1975) 59

35. OVERDIEK, H.F., SAUERWEIN, E.: Vergleichende Untersuchung der Gewebsreaktion nach Implantation N2 und N2 mit Cortison. Zahnärztl. Welt 77 (1968) 1

36. POWEL, D.L., MARSHALL, F.J., MELFI, R.C.: A histopathologic evaluation of tissue reactions to the minimum effective dosis of some endodontic drugs. Oral Surg. 36 (1973) 261

37. PFEIFER, G., LENTRODT, J.: Die forensische Bedeutung von chirurgischen Läsionen sensibler Nerven im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Dtsch. zahnärztl. Z. 35 (1980) 202

38. RAPPAPORT, G.L., KAPSIMALIS, P.: Toxicity of endodontic filling materials. Oral Surg. 18 (1964) 785

39. RIETHE, P., SCHMELZLE, R., SCHWENZER, N.: Arzneimitteltherapie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Thieme, Stuttgart 1980

40. SCHMALZ, G.: Die Gewebsverträglichkeit zahnärztlicher Materialien. Möglichkeiten einer standardisierten Prüfung in der Zellkultur. Thieme Copythek, Stuttgart 1981

41. SPANGBERG, L.: Biological effects of root canal filling materials. The effect on bone tissue of two formaldehyde-containing root canal filling pastes: N2 and Riebler's paste. Oral Surg. 38 (1974) 934

42. STEWART, G.: A comparative study of three root canal sealing agents. Oral Surg. 10 (1958) 1174

Für die Überlassung des Themas und freundliche Unterstützung bei der Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. R. Schmelzle ganz herzlich.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Schlote und Herrn Prof. Dr. U. Schmidt für die fachkundliche Betreuung und die wertvolle Unterstützung bei der histologischen Auswertung.

Auch danke ich Frl. Heidi Munz für die Mitarbeit im Labor.

Lebenslauf

Am	29.12.1946	wurde ich, Manfred Albert Moser als Sohn des Gerbermeisters Albert Moser und seiner Ehefrau Luise Moser geb. Schneider in Altensteig im Schwarzwald geboren.
Vom März	1953	
bis März	1957	besuchte ich die Volksschule in Altensteig und trat in das Gymnasium der Jugenddorf-Christopherusschule Altensteig ein.
Von Juli	1964	
bis Juli	1965	war ich Austauschschüler an der High-School in Hayward, California und erwarb das "High-School Diploma".
Am	11.10.1966	legte ich die Reifeprüfung am Gymnasium in Altensteig ab.
Vom	3. 1.1967	
bis	2. 1.1970	war ich Zeitsoldat bei der Bundeswehr.
Am	13. 4.1970	nahm ich in Tübingen das Studium der Zahnmedizin auf und bestand
am	4. 4.1973	die zahnärztliche Vorprüfung, beendete mein Studium
am	11.12.1975	mit dem Staatsexamen.
Vom	19. 3.1976	
bis Juni	1977	studierte ich an der Universität Tübingen Medizin.
Vom	15. 6.1977	
bis	31. 1.1981	war ich als wissenschaftlicher Angestellter in der Abteilung für zahnärztliche Chirurgie und Paradontologie im Zentrum f. Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde tätig.
Am	28. 4.1981	erwarb ich die Gebietsbezeichnung Zahnarzt, Oralchirurgie.
Seit	15. 2.1981	arbeite ich als Assistent in der freien Praxis.